

GUSTAVO KNIHS ZIERKE

**ANÁLISE DO PERFIL DE LIPOPROTEÍNAS NOS
PACIENTES COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação
em Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2010**

GUSTAVO KNIHS ZIERKE

**ANÁLISE DO PERFIL DE LIPOPROTEÍNAS NOS
PACIENTES COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação
em Medicina.**

Coordenador do Curso: Prof. Dr. Osvaldo Vitorino de Oliveira

Orientador: Prof. Dr. Edelson Flávio Morato

Co-orientador: Prof. Dr. Ivânio Alves Pereira

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2010

A Medicina

Jamais deixe que o cansaço ou o desespero lhe impeçam de lutar pela vida do próximo.

Esse não é um direito seu. Respeite a decisão Dele que, acima de tudo e de todos, é incontestável.

Nenhum de nós tem também o direito de negar consolo, amparo e quiçá alívio para aqueles que nos procuram em seu momento de maior sofrimento – seja da carne ou do espírito.

O conhecimento que nos foi oferecido é tão nobre que não deve ser confundido com poder. Considere-o um valioso presente. Tão valioso que deve ser guardado e respeitado em nome de todos aqueles que de alguma forma doaram-se para que esse conhecimento fosse perpetuado de geração a geração; do mestre ao discípulo; do médico ao futuro médico.

Não hesite em estudar arduamente para aperfeiçoar-se na arte de praticar Medicina.

A recompensa por todo esse esforço se traduz no sorriso de cada paciente e de seus familiares. E não há nada mais verdadeiro do que um simples gesto de gratidão. Ele é puro e sincero.

Lute todos os dias para honrar tudo aquilo que venha prometer ao seu paciente. Antes de tudo, ele é ser humano como você. Cria e vive de expectativas e esperanças. E você deve lembrar-se de que nem sempre a cura é a melhor e mais adequada promessa.

Jamais se acostume com a Morte. Embora, é claro, ela cedo ou tarde deverá acontecer em suas mãos.

Não cause mais sofrimento do que já possa existir.

Trate cada um dos seus pacientes como se fosse o seu melhor amigo ou familiar mais querido. Assim, você não vai hesitar quando tiver que tomar decisões difíceis. As respostas surgirão com certeza de maneira mais clara para você.

E, principalmente, não esqueça de que somos todos seres humanos. Todos sofremos da mesma forma.

E o mais importante:

SEJA SEMPRE FELIZ

Gustavo Knihs Zierke

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a **Deus**, por ter me mantido sempre no caminho da justiça, da verdade e da compaixão para com o próximo. Sem ele, a motivação para a Medicina não teria surgido. E só com Ele ela permanecerá viva até o fim.

Ao meu pai, **Sérgio Zierke**, que sempre foi um exemplo de homem e de amigo. Presente em todos os momentos importantes da minha vida e com quem aprendi que persistência e determinação são valores mais do que nobres.

À minha mãe, **Cristina Knihs Zierke**, a responsável pelas primeiras aulas de biologia celular e molecular que me foram ministradas, e que, com toda a certeza, foram iniciadoras do meu gosto pelas ciências médicas. Minha professora em todos os aspectos da vida. Sempre pronta para me apoiar em minhas decisões e para me incentivar nos momentos de dificuldades.

Aos meus avôs, **Nelson Knihs** (*in memoriam*) e **Raul Zierke** (*in memoriam*), que mesmo de longe, continuam tão perto, dando-me força quando ela não parece mais existir.

Ao meu irmão, **Leonardo Knihs Zierke**, meu melhor amigo. Companheiro de tantas situações, de tantas alegrias e até mesmo de algumas tristezas. Com quem aprendo a cada dia que valores simples como alegria, otimismo e sinceridade são as mais valiosas sementes que um homem pode plantar.

À **Paula**, meu amor especial e eterno, minha companheira, minha amiga, minha confidente. Saudade de todas as horas. Sempre pronta para me oferecer uma palavra de carinho e de apoio. Obrigado por me fazer mais completo e feliz a cada dia que passo ao seu lado. Te amo muito.

À todo restante da minha família, por simplesmente fazerem parte da minha vida e torná-la muito mais encantadora e cheia de luz. Sem o seu apoio incondicional, eu também não teria chegado até aqui.

Ao mestre e amigo **Dr. Osvaldo Quirino de Souza**, pela honra de ter ao seu lado aprendido lições básicas de humanismo, caráter, competência e altruísmo. A Medicina e a Neurocirurgia parecem muito mais dignas e nobres em suas mãos.

Ao **Dr. Ivânio Alves Pereira**, por ter dedicado o seu tempo à orientação científica desse trabalho. Um dos mais notáveis professores que já tive; tanto pela sua dedicação e

conhecimento médico, como pelo exemplo de simplicidade e doação à profissão que escolheu.

Ao **Dr. Edelton Flávio Morato**, professor de tantos anos da Faculdade de Medicina. Pela co-orientação tão valiosa e oportuna. Um verdadeiro exemplo de amizade e carinho para com os seus alunos. Um mestre da arte de exercer Medicina.

Ao amigo e colega de Faculdade, **Renato Leandro Mattar Valente**, pelo companheirismo em todas as horas. Com toda a certeza, um excelente futuro médico; sempre apaixonado pela Medicina e pelos seus mistérios.

A todos os pacientes com quem já tive contato ao longo de todos esses anos. Vocês foram o combustível para que eu crescesse nessa profissão. Sempre se doaram quietos à ciência e ao conhecimento; resignados no seu sofrimento e desamparo, sem nada por isso cobrar.

RESUMO

Objetivo: Investigar o perfil de lipoproteínas dos pacientes com Espondilite Anquilosante (EA) e sua associação com marcadores laboratoriais de inflamação e atividade da doença.

Método: Trata-se de um estudo caso-controle entre pacientes com EA e controles saudáveis. Foram analisadas a prevalência de dislipidemia e a sua relação com parâmetros laboratoriais de atividade da doença de 42 pacientes com o diagnóstico de EA segundo os critérios de Nova Iorque modificados ¹⁻³, comparados com 42 indivíduos do grupo controle. Foram realizados testes estatísticos de associação entre os valores de proteína C-reativa (PCR) e a presença de dislipidemia. Adotou-se como significância estatística um valor de $p < 0,05$.

Resultados: Não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores de CT, HDL-C, LDL-C e TGL dos pacientes com EA e dos pacientes do grupo controle que não usavam hipolipemiantes orais ($p = 0,84; 0,46; 0,4; 0,3$; respectivamente). Não se evidenciou também diferença estatística significativa entre os valores de CT, HDL-C, LDL-C e TGL dos pacientes com EA e com valores de PCR aumentados em relação aos pacientes com valores de PCR normais ($p = 0,3; 0,06; 0,6; 0,2$; respectivamente). A média de idade dos pacientes foi de 43,3 anos, com um predomínio do sexo masculino. O tempo médio de doença foi de 16,02 anos.

Conclusões: A prevalência de dislipidemia é maior nos pacientes com EA do que na população geral. O perfil de lipoproteínas na EA não é diferente para os pacientes que apresentam parâmetros laboratoriais de atividade da doença.

ABSTRACT

Objective: To investigate the lipoprotein profile of patients with Ankylosing Spondylitis (AS) and its association with laboratory markers of inflammation and activity of the disease.

Method: This is a case-control study among patients with AS and healthy controls. We analyzed the prevalence of dyslipidemia and its relationship with laboratory parameters of inflammation and the activity of the disease of 42 patients with EA by the Modified New York criteria, compared with 42 individuals of the control group. Statistics tests of association between C-reactive protein (CPR) values and the presence of dyslipidemia were performed. We adopted as a statistical significance $p < 0,05$.

Results: Based on the statistics, no significant difference was found between the values of Total Cholesterol (TC), HDL-C, LDL-C and Triglycerides (TG) of the patients with AS and the patients from the control group that didn't use statins ($p = 0,84; 0,46; 0,4; 0,3$). There wasn't relevant statistics difference between the values of TC, HDL-C, LDL-C and TG of patients with AS and high levels of CPR and TC, HDL-C, LDL-C and TG of patients with EA and normal levels of CPR ($p = 0,3; 0,06; 0,6; 0,2$). The average age of patients was 43,3 years old, with the majority represented by men. The average time of the disease was 16,02 years.

Conclusions: The prevalence of dyslipidemia is higher among patients with AS than among the general population. The lipoprotein profile of AS is not different for patients who have laboratory parameters of disease's activity.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINES	Anti-inflamatórios não-esteroidais
AP	Artrite Psoriática
APO	Apolipoproteína
ART	Artrite Reativa
CT	Colesterol Total
DM	Diabetes Mellitus
EA	Espondilite Anquilosante
EAP	Espondiloartrites
FR	Fator Reumatóide
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HB	Hemoglobina
HDL-C	Colesterol de Lipoproteína de Alta Densidade
HLA B-27	Antígeno Leucocitário Humano B-27
HLA-B2706	Antígeno Leucocitário Humano B-2706
HLA-B2709	Antígeno Leucocitário Humano B-2709
HT	Hematócrito
HSP	Proteína do choque térmico (<i>Heat-shock Protein</i>)
HU	Hospital Universitário
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IL-1	Interleucina-1
LDL-C	Colesterol de Lipoproteína de Baixa Densidade
LDL-Ox	Colesterol de Lipoproteínas de Baixa Densidade Oxidada
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
MHC-1	Complexo Maior de Histocompatibilidade 1
PCR	Proteína C-Reativa
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
SASC	Serviço de Atendimento da Saúde à Comunidade
SAME	Serviço de Arquivo Médico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGL	Triglicerídeos

TNF- α	Fator de Necrose Tumoral- α
VLDL-C	Colesterol de Lipoproteína de Muito Baixa Densidade
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES DOS PACIENTES COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE E INDIVÍDUOS DO GRUPO CONTROLE	11
TABELA 2 PERFIL LIPÍDICO DOS PACIENTES COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE E DOS INDIVÍDUOS DO GRUPO CONTROLE	12
TABELA 3 PERFIL LIPÍDICO E INFLAMATÓRIO DOS PACIENTES COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE E DOS INDIVÍDUOS DO GRUPO CONTROLE E QUE NÃO FAZEM USO DE HIPOLIPEMIANTE ORAIS	12
TABELA 4 DISLIPIDEMIA NOS PACIENTES COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE E INDIVÍDUOS DO GRUPO CONTROLE	13
TABELA 5 PERFIL LIPÍDICO DOS PACIENTES COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE QUE POSSUEM VALORES DE PCR AUMENTADOS E DOS PACIENTES COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE QUE POSSUEM VALORES DE PRCR NORMAIS	14

LISTA DE ANEXOS

ANEXO I – CRITÉRIOS DE NOVA IORQUE MODIFICADOS PARA O DIAGNÓSTICO DA ESPONDILITE ANQUILOSANTE	26
ANEXO II – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	27
ANEXO III – PROTOCOLO DO ESTUDO ANÁLISE DO PERFIL DE LIPOPROTEÍNAS DOS PACIENTES COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE	29
ANEXO IV – <i>ADULT TREATMENT PANEL III</i>	31

LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE I – FICHA DE AVALIAÇÃO	32
--	-----------

SUMÁRIO

FALSA FOLHA DE ROSTO	i
FOLHA DE ROSTO	ii
DEDICATÓRIA	iii
AGRADECIMENTO	iv
RESUMO	vi
ABSTRACT	vii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	viii
LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE ANEXOS	xi
LISTA DE APÊNDICES	xii
SUMÁRIO	xiii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Aspectos clínicos da Espondilite Anquilosante	1
1.2 Diagnóstico da Espondilite Anquilosante	3
1.3 Aterosclerose, inflamação e fatores de risco para Doenças Cardiovasculares	4
1.4 Espondilite Anquilosante e Aterosclerose	6
2 OBJETIVOS	7
3 MÉTODOS	8
3.1 Delineamento da pesquisa	8
3.2 Local	8
3.3 Amostra	8
3.4 Procedimentos	9
3.4.1 Elaboração do protocolo	9
3.4.2 Aplicação do protocolo	9
3.5 Tratamento dos Dados e Análise Estatística	10
3.6 Aspectos Éticos	10
4 RESULTADOS	11
5 DISCUSSÃO	15
6 CONCLUSÕES	21

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22
NORMAS ADOTADAS	26
ANEXOS	27
APÊNDICES	33

1. INTRODUÇÃO

1.1 – Aspectos Clínicos da Espondilite Anquilosante

A Espondilite Anquilosante (EA) é uma doença inflamatória crônica, que tem como sítio preferencial de acometimento a coluna vertebral, podendo evoluir com rigidez e limitação funcional progressiva do esqueleto axial ^{2, 3}, o que contribui para importante perda da qualidade de vida do indivíduo acometido ³. É o principal subtipo do grupo de doenças reumatológicas designadas de Espondiloartrites (EAP) ³. Esse grupo, descrito inicialmente em 1974 por *Moll e Wright* ², engloba doenças que embora fossem consideradas completamente diferentes entre si, apresentavam diversas características comuns: aspectos clínicos (dor axial inflamatória - associada principalmente à artrite de grandes articulações dos membros inferiores – e entesopatias periféricas); radiológicos (sacroiliíte) e laboratoriais (soronegatividade para o Fator Reumatóide (FR)). Esse conjunto inclui também a Artrite Psoriática, a Artrite Reativa, a Síndrome de Reiter e as Artropatias Enteropáticas ²⁻⁴.

É uma doença típica da população adulta jovem (2ª a 4ª décadas de vida) ², acometendo preferencialmente o paciente do sexo masculino (2:1), de cor branca e HLA-B27 positivos ^{2, 3}.

Sabe-se que mais de 90% do risco para o desenvolvimento da EA é determinado geneticamente. Em estudos populacionais de incidência e prevalência, encontrou-se uma taxa de concordância de 63% e de 13% entre gêmeos monozigotos e gêmeos heterozigóticos respectivamente⁴. Uma forte associação entre o HLA-B27 (*Human Leucocyte Antigen B27*) e a EA já foi estabelecida e está fortemente confirmada ⁴. Trata-se de um gene específico do MHC I e é o principal biomarcador da suscetibilidade genética relacionada à EA. O HLA-B27 é responsável por determinar pelo menos 31 alelos co-relacionados entre si e que originam o mesmo número de subtipos ⁴. Nem todos esses subtipos, entretanto, estão associados à EA. Dentre esses que não estão, destaca-se o HLA-B2706 e HLA-B2709.

A positividade do HLA-B27 nos pacientes espondilíticos pode variar entre 80% e 98%, sendo mais elevada em populações brancas não miscigenadas no norte da Europa ². Por outro lado, em pacientes que apresentam apenas a positividade para esse gene, o risco de desenvolver a doença gira em torno de 5%. Fato esse que não se repete quando além da suscetibilidade genética pela presença do HLA-B 27, há na família do paciente um parente de primeiro grau

com evidência clínica de atividade da EA. Nesses casos, o risco para o desenvolvimento da mesma chega a ser dezesseis vezes maior ³.

Vale ressaltar, todavia, que por si só, esse antígeno leucocitário humano responde por apenas um terço do risco genético total para o desenvolvimento da doença. Há outros genes – dentro e fora do MHC I- que contribuem de uma forma ou de outra para a manifestação fenotípica da EA ^{4, 5}. Além disso, mesmo apresentando esse padrão hereditário familiar, há evidências substanciais que corroboram a necessidade de exposição a um fator ambiental comum para o desencadear do processo fisiopatológico ^{3, 6}. Isso pôde ser demonstrado em um estudo em que ratos transgênicos - que apresentavam positividade para o HLA-B27 – não desenvolveram o padrão clínico da EA quando mantidos em ambiente asséptico durante o período em que o estudo esteve em curso ^{3, 6}.

O quadro clínico inicial é descrito pelo aparecimento de dor axial com padrão inflamatório, causada pela sacroilíte ou pelo comprometimento de qualquer outra extensão do eixo esquelético central – artrite periférica, entesite e uveíte anterior ^{3, 4}. O comprometimento de outros aparelhos e sistemas é menos comumente encontrado ^{2-4, 7}. O paciente espondilítico costuma queixar-se de dor lombar baixa de ritmo inflamatório, que se caracteriza pela melhora com o movimento e que piora substancialmente com o repouso. Há uma rigidez matinal importante de toda a articulação do esqueleto axial ². Essa lesão da cadeia vertebral ocorre pela instalação de um processo inflamatório crônico nessas estruturas, o qual pode resultar em espondilite, espondilodiscite ou espondiloartrite ³. As alterações estruturais se devem principalmente à osteoproliferação ^{3, 4}. Surgem, então, os sindesmófitos e a anquilose – os quais restringem de maneira importante a movimentação de flexão e extensão do tronco – e que são facilmente reconhecidos nas radiografias simples dentro de alguns meses ou até mesmo após anos de atividade inflamatória ³. Paralelamente a esse processo, desenvolve-se importante perda de massa óssea, com conseqüente osteopenia e osteoporose. Os pacientes ficam, dessa forma, mais sujeitos às fraturas patológicas, que levam à hipercifose e à chamada “postura do esquiador” ⁸.

A EA, embora atinja predominantemente o esqueleto axial, pode também repercutir sobre outras articulações periféricas. De maneira geral, predomina um processo mono ou oligoarticular. Em muitos casos há dor e desconforto respiratório em função do acometimento das articulações costovertebrais, costotransversais, costochondrais e em menor escala a articulação manúbrioesternal. As articulações mais comumente envolvidas, entretanto, são as sacroilíacas, a dos ombros e as grandes articulações dos membros inferiores ¹.

Outro achado clínico importante e característico da EA é o acometimento das ênteses – locais de inserção dos tendões musculares junto às estruturas ósseas com as quais se relacionam para articular o movimento. Nesses locais, também há invasão de células e mediadores inflamatórios ¹. As ênteses mais comumente acometidas são: as fâscias plantares, as imediações dos tendões do tríceps sural e regiões que circundam os ombros e quadris ^{1, 3, 4}.

Em relação às manifestações extrarticulares, destaca-se a presença de uveíte anterior (irite) em cerca de 20-40% dos pacientes espondilíticos. A apresentação inicial caracteriza-se por dor nos olhos, vermelhidão, perda da qualidade visual e fotofobia. É um quadro agudo, unilateral e recorrente. Raramente há seqüelas ^{1, 2}. A psoríase está presente concomitantemente em 9% dos pacientes com EA. Além disso, percebe-se que em cerca de 6% dos indivíduos com o mesmo diagnóstico, há manifestações de doença inflamatória intestinal (Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa). Nesses pacientes com acometimento da função intestinal, há indícios de que a EA seja mais severa e mais debilitante funcionalmente ¹. Ainda no que diz respeito a esse acometimento sistêmico, sabe-se que pacientes portadores de Espondiloartrites apresentam maiores chances de sofrerem eventos cardiovasculares. Dentre eles, destaca-se: insuficiência aórtica, anormalidades da condução cardíaca e infarto agudo miocárdio ^{2, 3, 6}.

1.2 – Diagnóstico da Espondilite Anquilosante

Para a confirmação diagnóstica da EA, os critérios mais utilizados são os de Nova Iorque modificados ¹⁻³ (ANEXO I). Além dos critérios clínicos e radiológicos previstos nesse consenso, passou-se a considerar também critérios para se caracterizar corretamente a dor de origem inflamatória, distinguindo-a daquela dor de caráter músculo-esquelético. A dor de origem inflamatória – umas das apresentações clínicas mais precoces da doença - é aquela que provoca rigidez matinal por mais de 30 minutos; que piora com o repouso e melhora com o a movimentação; que acorda o paciente à noite e que alterna a localização dos seus pontos mais dolorosos ^{2, 3, 7, 8}. A adição desses critérios clínicos à investigação diagnóstica da EA fez com que se obtivesse uma sensibilidade de aproximadamente 70% e uma especificidade de 81% ³. A necessidade de se procurar identificar na população jovem esse caráter inflamatório da dor lombar é justificada pelo fato de que os achados radiológicos típicos da história natural da EA surgem apenas dentro de 7-10 anos após o aparecimento dos primeiros sintomas, não permitindo, dessa forma, que se introduza terapêutica adequada para barrar o desenvolvimento e o aparecimento das seqüelas extra e intrarticulares ^{1, 4}.

Outro dado interessante a ser comentado é a importância cada vez maior da utilização da Ressonância Nuclear Magnética (RNM) como exame de imagem para a caracterização do comprometimento articular axial. Há estudos que revelam uma sensibilidade de 95% e uma especificidade de 100% da RNM para o diagnóstico da sacroilíte em contraste com a radiografia simples; a qual apresenta uma sensibilidade de apenas 19% e uma especificidade de 47% ⁶.

1.3 – Aterosclerose, inflamação e fatores de risco para Doenças Cardiovasculares

A aterosclerose é uma doença multifocal, sistêmica, que apresenta caráter inflamatório e participação imunológica ⁹⁻¹⁴; acomete principalmente vasos de médio e de grande calibre. Tem início insidioso e caráter progressivo. Da sua patogênese participam células da musculatura lisa intimal, leucócitos, linfócitos e células endoteliais, embora seja também necessária uma concentração elevada de lipoproteínas aterogênicas na corrente sanguínea ^{12, 15}.

A formação da placa aterogênica inicia-se com a agressão ao endotélio vascular em função de diversos fatores, dentre os quais se destacam o aumento dos níveis de lipoproteínas circulantes (LDL-C, VLDL-C, remanescentes dos quilomícrons), a hipertensão arterial e o tabagismo. O endotélio vascular também exerce papel importante na etiologia da formação da placa aterosclerótica.

A aterosclerose por si só não é fatal. Na verdade, é a partir dela que surgem os eventos trombogênicos provenientes da ruptura de placas instáveis ou erodidas, as quais ao mesmo tempo expõem o colágeno subendotelial e precipitam um microambiente pró-coagulante ¹⁰.

Mesmo levando-se em consideração todos os fatores envolvidos na gênese da lesão ateromatosa - fatores ambientais e de base genética – a concentração plasmática do colesterol e suas lipoproteínas parece ser o fator de risco isolado mais importante tanto em humanos quanto em animais de experimentação, mesmo quando não se conhecem outros fatores de risco para o desencadear dessa patologia endotelial sistêmica ¹⁵. O aumento dessas lipoproteínas plasmáticas está intimamente relacionado com maiores chances de desenvolvimento da aterosclerose. Sabe-se, além disso, que esse distúrbio é o principal fator de risco modificável para o aparecimento das doenças cardiovasculares – mesmo sabendo-se que metades dos eventos coronarianos ocorrem em pacientes que não possuem dislipidemia ¹⁶.

Diversos ensaios clínicos têm demonstrado que a redução dos valores séricos do LDL-C está diretamente relacionada à diminuição da morbimortalidade advinda das doenças

cardíacas e vasculares tanto em prevenção primária como em prevenção secundária^{2, 10, 12, 15, 17}. Da mesma forma, segundo o NCEP III¹⁴, os valores de HDL-C superiores a 40mg/dl caracterizam um fator de proteção às doenças cardiovasculares independente dos valores de LDL-C. Sabe-se, ainda, que uma queda de aproximadamente 1% nos valores séricos do HDL-C aumentam em cerca de 3~4% o risco para eventos cardiovasculares dentro de 6 anos^{10, 12}.

Fatores de risco tradicionais para doenças cardiovasculares – tabagismo, hipertensão, diabetes e dislipidemia – são importantes para o risco aumentado do desenvolvimento dessas doenças em pacientes portadores de doenças reumatológicas auto-imunes, muito embora não sejam os únicos responsáveis pela ocorrência desses eventos^{18, 19}.

Frente a essa importância do perfil lipídico do indivíduo na determinação do risco para doenças relativas ao aparelho cardíaco e circulatório, tendo em vista a íntima relação desse perfil com o processo de desenvolvimento da aterosclerose e suas complicações, deve-se buscar determinar de maneira precoce aqueles pacientes que apresentam maior propensão ao desenvolvimento da dislipidemia^{9, 12, 14}.

Nos últimos anos, passou-se a considerar a participação de mecanismos inflamatórios – bem como de componentes imunológicos – na instalação e progressão da aterosclerose, bem como na gênese de uma placa instável capaz de acarretar fenômenos tromboembólicos¹¹. Inúmeros estudos demonstram a presença de monócitos, macrófagos e linfócitos T no interior dessas placas de ateroma - junto à camada íntima dos vasos arteriais -, os quais participam de maneira ativa através da liberação de mediadores inflamatórios – Interleucina-1 (IL-1) e Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF). A migração e ativação dessas células no interior das placas em formação pode se dar por diversos gatilhos: agentes infecciosos, patologias auto-imunes e processos inflamatórios de acometimento sistêmico¹³.

O envolvimento direto daquelas moléculas inflamatórias no agravamento da aterosclerose pode ser documentado pela resposta imune celular específica contra proteínas do choque térmico (HSP), contra moléculas de colesterol de lipoproteínas de baixo peso molecular oxidadas (LDL-Ox) e contra Beta-2-glicoproteína-I (B2GPI)^{11, 13, 15}. Além disso, uma série de auto-anticorpos está relacionada com a aterosclerose e suas manifestações no indivíduo acometido^{10, 11, 13, 15}. Os anticorpos contra o LDL-Ox parecem ser o principal diferencial entre os pacientes com acometimento vascular periférico e aqueles pacientes que não apresentam essas lesões ateroscleróticas difusas²⁰. Esses anticorpos são encontrados em maiores valores também naqueles indivíduos que possuem doenças reumáticas auto-imunes (LES, AR, vasculites)^{13, 21}.

Alguns mecanismos fisiopatológicos da aterosclerose em pacientes com doenças de caráter inflamatório sistêmico são também experimentados na origem de alguns distúrbios cardíacos e do leito vascular em geral. Dentre eles, pode-se destacar: maior propensão à ativação e migração dos macrófagos para o interior do tecido íntimo-medial, presença de maior quantidade de fatores pró-coagulantes séricos, maior ativação linfocitária, maior expressão dos MHC II e a presença de títulos elevados do anticorpo antifosfolípídeo – o que aumenta os episódios de trombose venosa e arterial^{19, 21, 22}

Sabe-se que alguns marcadores séricos de atividade inflamatória estão diretamente relacionados com aumento do risco para DCV, independentemente da presença de outros fatores clássico para tanto. Dentre essas proteínas inflamatórias, destaca-se o fibrinogênio e a PCR. Esta última, quando encontrada em valores superiores a 3mg/dl é considerada fator de risco isolado para desfecho desfavorável em relação ao acometimento cardíaco e cerebrovascular²³⁻²⁵.

1.4 – Espondilite Anquilosante e Aterosclerose

Doenças reumáticas auto-imunes estão associadas a maiores índices de mortalidade e morbidade cardiovascular¹⁹. Essa relação se deve principalmente ao aumento da prevalência de fatores de risco convencionais para aterosclerose (dislipidemia, hipertensão arterial, tabagismo, diabetes mellitus e história de doenças cardiovasculares), ao uso de fármacos com potencial efeito aterogênico como os corticóides e à presença de um estado pró-inflamatório crônico relacionado com a gênese da aterosclerose e de suas complicações^{12, 13, 16, 19, 21}.

Várias doenças reumáticas auto-imunes associam-se à manifestação precoce da aterosclerose. A maioria dos estudos clínicos versa a respeito do perfil lipídico e da prevalência de aterosclerose nos pacientes portadores de Artrite Reumatóide (AR) e Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). Considerando a característica inflamatória sistêmica da EA e o fato de que esses pacientes apresentam normalmente maior prevalência de fatores de risco clássicos para o desenvolvimento das DCV^{16, 19, 22, 26-30}, é de suma importância que se busque determinar o perfil lipídico desses pacientes e a sua relação com os parâmetros laboratoriais da doença.

2. OBJETIVOS

Avaliar o perfil lipídico dos pacientes com EA e compará-lo com um grupo controle.

Analisar a associação do perfil de lipoproteínas com parâmetros de atividade laboratorial da doença em pacientes com EA.

3. MÉTODOS

3.1 – Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal e observacional controlado, que analisou o perfil de lipoproteínas de uma coorte de pacientes portadores da EA, comparando-os com um grupo controle de indivíduos saudáveis.

3.2 – Local

Ambulatório de Espondiloartrites do Núcleo de Reumatologia do Hospital Universitário Polydoro de Ernani Santiago – Florianópolis/SC.

3.3 – Amostra

O grupo estudado foi composto por pacientes que preencheram o diagnóstico de EA segundo os Critérios Modificados de Nova Iorque². A amostra constitui-se de 42 pacientes que, após preencherem esses critérios de inclusão, concordaram com a participação no presente estudo mediante a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO II) conforme as normas relacionadas à Ética em Pesquisa em Seres Humanos.

Os critérios de exclusão utilizados para o presente estudo foram: 1. Pacientes que se opuseram à assinatura do TCLE; 2. Pacientes que assinaram o TCLE, mas que no decorrer do estudo optaram pela desistência do mesmo, exigindo a sua exclusão; 3. Pacientes com dados incompletos no protocolo de pesquisa aplicado e que não puderam fazer parte do tratamento estatístico realizado.

O grupo controle foi composto por pacientes atendidos em consultas de rotina médica do Serviço de Atendimento da Saúde à Comunidade do HU/UFSC (SASC) e/ou funcionários do Hospital Universitário, pertencentes a diversos setores da instituição. Foram escolhidos 42 indivíduos, que não preenchiam os Critérios Modificados de Nova Iorque² para o diagnóstico da EA, buscando-se parear os mesmos com o grupo de pacientes segundo sexo, idade, comorbidades e presença de fatores de risco usuais para doenças cardiovasculares (DM, HAS, Tabagismo). A imensa maioria dos indivíduos selecionados pertencia ao sexo masculino e possuía idade entre 20 e 45 anos.

Para determinar e classificar o perfil lipídico dos pacientes foram utilizados os critérios definidos pelo *Adult Treatment Panel III* ¹⁴ e também a classificação usada pela IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemia e Prevenção de Aterosclerose ⁹.

3.4 – Procedimentos

3.4.1 – Elaboração do protocolo

O protocolo utilizado na pesquisa e aplicado aos pacientes era constituído por:

1 – Questionário elaborado pelos pesquisadores em que constavam informações referentes aos dados pessoais, epidemiológicos (sexo, idade, procedência, registro de prontuário no HU/UFSC), clínicos (tempo de diagnóstico e de doença, pressão arterial durante a entrevista clínica), antropométricos (altura, peso, IMC e circunferência abdominal).

2 – Dados laboratoriais (HEMOGRAMA, GLICEMIA, COLESTEROL TOTAL E SUAS FRAÇÕES – HDL-C e LDL-C -, RELAÇÃO CT/HDL-C, TRIGLICERÍDEOS, VHS E PCR) advindos de uma coleta de sangue em acesso venoso periférico tendo o paciente guardado 12 horas de jejum absoluto até o momento do exame.

3 – Dados de outros exames complementares: Ultrassonografia de artérias Carótidas (presença ou não de placas de aterosclerose e espessura média do complexo íntimo-medial).

4 – Fatores de risco para doença cardiovascular: história familiar, tabagismo (atualmente e nos últimos 5 anos).

5 – Diagnóstico de outras comorbidades: HAS, DM.

6 – Uso de medicamentos para o tratamento da EA (droga e tempo de uso): Corticóides, Anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES), Sulfassalazina, Metotrexate, Anti-TNF, Estatinas, Medicamentos para o controle da HAS e DM).

3.4.2 – Aplicação do protocolo

Os pacientes registrados no SAME com o diagnóstico de EA (CID-10 M45) foram – após aceitar participar espontaneamente do presente estudo – submetidos a uma entrevista clínica nas dependências do Núcleo de Reumatologia do Hospital Universitário HU/UFSC, em que os dados referentes ao protocolo foram coletados e devidamente anotados. Durante essa mesma consulta, a pressão arterial do paciente foi aferida pelo próprio entrevistador, que se utilizou de equipamento devidamente calibrado. Logo após, o paciente foi encaminhado ao serviço de Cardiologia e Hemodinâmica do mesmo Hospital para a realização da ultrassonografia com *Doppler* das artérias carótidas. Todos os exames de imagem foram

realizados por um mesmo examinador, o qual se utilizou sempre do mesmo equipamento ultrassonográfico para tanto. Em seguida, realizou-se a coleta do sangue venoso periférico no Laboratório da mesma instituição por profissional de Enfermagem devidamente qualificado.

3.5 – Tratamento dos Dados e Análise Estatística

Para a descrição das variáveis quantitativas foram calculadas as médias e os desvios-padrão, valores mínimos, máximos e medianos. As variáveis categóricas foram estudadas por meio de suas frequências absolutas (n) e relativas (%). A associação entre as variáveis foi analisada por meio de testes de hipóteses apropriados à característica de cada variável e à amostra ao qual se referia (Qui-quadrado de Pearson, teste de Wilcoxon ou Teste t de Student).

Foram consideradas significativas as diferenças quando valor de $p \leq 0,05$.

3.6 – Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Catarina sob número 289/08, apresentado em 08/09/2008.

4. RESULTADOS

A análise comparativa das características demográficas e dos fatores de risco usuais para as doenças cardiovasculares entre os 42 pacientes com EA e os 42 pacientes incluídos no grupo controle não apresentou diferenças estatísticas significantes no que se refere ao sexo, cor, diagnóstico de diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica, história familiar de doença cardiovascular e de tabagismo, conforme demonstrado na Tabela 1. No grupo dos pacientes com EA, a dislipidemia foi maior, traduzida por um uso 2,6 vezes maior de hipolipemiantes orais do que no grupo dos pacientes controles, com um valor de $p = 0,03$. A idade média dos pacientes com EA foi de 43,3 anos, com um DP de $\pm 11,7$ anos, não se encontrando novamente diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos estudados. Houve uma proporção de 1,63 homens para cada mulher. O tempo médio de doença foi de 16,02 anos.

TABELA 1 - Características demográficas e fatores de risco cardiovasculares dos pacientes com Espondilite Anquilosante e indivíduos do grupo Controle:

	EA (n=42)	CONTROLE (n=42)	p
Idade (anos) \pm DP §	43,3 \pm 11,7	43,7 \pm 11,3	0,89
Sexo Masculino	26 (61,9) ‡	26 (61,9)	1,0 ¶
Cor Branca	35 (83,3)	40 (95,2)	0,08 ¶
Tabagistas	8 (19,04)	8 (19,04)	1,0 ¶
HF DCV *	14 (33,3)	12 (28,57)	0,64 ¶
HAS,	15 (35,7)	11 (26,2)	0,35 ¶
DM †	3 (7,1)	3 (7,1)	1,0 ¶
IMC \pm DP	26,5 \pm 3,9	27,6 \pm 4,5	0,25
Uso de hipolipemiante	13(31,0)	5(11,9)	0,03 †

* HF DCV= história familiar de doença cardiovascular

† DM= diabetes mellitus

‡ Frequência (percentual)

§ DP= Desvio Padrão

|| Significância estatística avaliada pelo teste t de Student

¶ Significância estatística avaliada pelo teste de Qui-quadrado de Pearson

Considerando a totalidade dos pacientes de ambos os grupos – espondilíticos e controles -, em relação ao perfil lipídico de ambos, não se evidenciou nenhuma diferença

estatisticamente significativa entre os valores das variáveis estudadas (CT, HDL-C, LDL-C, TGL), assim como demonstra a Tabela 2.

TABELA 2 – Perfil lipídico dos pacientes com Espondilite Anquilosante e dos indivíduos do grupo Controle:

	EA (n=42)	CONTROLE (n=42)	p
Colesterol Total ± DP*	194,8±36,0	196,8±36,4	0,6
HDL-C† ± DP	52,7±10,9	52,1±14,9	0,41
LDL-C‡ ± DP	120,1±32,4	119,3±35,1	0,46
Triglicérides§ ± DP	109,7±49,9	126,8±103,7	0,56 ¶

* DP= Desvio Padrão

† HDL-C= Lipoproteína de alta densidade

‡ LDL-C= Lipoproteína de baixa densidade

§ TG= Triglicerídeos

|| Significância estatística avaliada pelo teste t de Student

¶ Significância estatística avaliada pelo teste de Wilcoxon

Em relação ao perfil lipídico, não foi encontrada nenhuma relação estatisticamente significativa considerando as variáveis estudadas (CT, HDL-C, LDL-C e TGL) entre os pacientes pertencentes aos dois grupos e que não faziam uso de medicação hipolipemiante, assim como mostra a Tabela 3. Houve diferença estatisticamente significativa entre o número de pacientes do grupo EA com valores de PCR aumentados em relação ao grupo de pacientes controles, com valor de $p=0,0001$.

TABELA 3 – Perfil lipídico e inflamatório dos pacientes com Espondilite Anquilosante e dos indivíduos do grupo Controle e que não fazem uso de hipolipemiantes orais.

	EA (n=29)	CONTROLE (n=37)	p
Colesterol Total ± DP*	196,5±36,1	198,2±35,7	0,84 **
HDL-C† ± DP	52,7±10,9	52,4±15,4	0,46 **
LDL-C‡ ± DP	123,4±33,4	121,2±36,2	0,4 **
Triglicérides§ ± DP	101,8±44,8	123,1±47,6	0,31 ††
PCR ††	16 (55,1) ¥	4 (10,8)	0,0001 **
VHS¶ ± DP	18,8±13,4	21,1±17	0,74 ††

* DP= Desvio Padrão

† HDL-C= Lipoproteína de alta densidade
 ‡ LDL-C= Lipoproteína de baixa densidade
 § TG= Triglicerídeos
 || PCR= Proteína C-reativa
 ¶ VHS= Velocidade de hemossedimentação
 **Significância estatística avaliada pelo teste t de Student
 ††Significância estatística avaliada pelo teste de Wilcoxon
 ‡‡ Valores de PCR aumentados: ≥ 15 mm/primeira hora
 ¥ Número absoluto e percentual

A tabela 4 demonstra que não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao percentual de dislipidêmicos entre os pacientes portadores da EA (59,5%) e os pacientes pertencentes ao grupo controle (62%).

TABELA 4: Dislipidemia nos pacientes com Espondilite Anquilosante e indivíduos do grupo Controle

	Dislipidêmico*		Eulipidêmico		p
	N	%	N	%	
EA†	25	59,5	17	40,5	0,82 ‡
Controles†	26	62	16	38	

* Foram considerados dislipidêmicos aqueles pacientes que estavam em uso de Hipolipemiantes orais ou que possuíam pelo menos um dos seguintes parâmetros: a) LDL-C >130 mg/dl; b) Triglicerídeos > 150 mg/dl; c) HDL-C < 40 mg/dl.

† Frequência (porcentagem) da presença de dislipidemia nos pacientes com EA e nos indivíduos do grupo controle que não fazem uso de Hipolipemiantes orais.

‡ Significância estatística avaliada pelo teste de Qui-quadrado de Pearson.

Assim como ilustrado na Tabela 5, no que diz respeito ao grupo de pacientes portadores da EA, não se evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os valores médios das variáveis observadas (CT, HDL-C, LDL-C e TGL) entre os pacientes que apresentavam índices numéricos de PCR aumentados ($\geq 3,0$) e os pacientes que possuíam os valores dessa mesma variável normais.

TABELA 5 – Perfil lipídico dos pacientes com Espondilite Anquilosante que possuem valores de PCR aumentados e dos pacientes com Espondilite Anquilosante que possuem valores de PCR normais:

	Aumentados ¶ (n=29)	Normais (n=37)	p
Colesterol Total ± DP*	198,3±29,1	194,5±39,8	0,3
HDL-C† ± DP†	55,9±11,6	50,6±10,3	0,06
LDL-C‡ ± DP	118,6±28,3	122,6±35,0	0,64
Triglicérides§ ± DP	118,5±41,6	106,1±39,2	0,2

* DP= Desvio Padrão

† HDL-C= lipoproteína de alta densidade

‡ LDL-C= lipoproteína de baixa densidade

§ TG= triglicerídeos

|| Significância estatística avaliada pelo teste t de Student

¶ Valores de PCR aumentados: ≥ 15 mm na primeira hora.

5. DISCUSSÃO

Diversos estudos da literatura mundial têm documentado a importante relação das doenças reumatológicas com um risco aumentado para as doenças cardiovasculares e suas complicações^{18, 19, 21, 29, 31, 32}, destacando o notável aumento da morbimortalidade e da queda na qualidade de vida desses pacientes que – de maneira geral – já possuem grande comprometimento funcional em virtude da sua patologia de base. Em relação às EAP, sabe-se que há maior prevalência de fatores de risco tradicionais para doenças do aparelho circulatório^{29, 33}, além do fato de que esses pacientes possuem um perfil inflamatório cronicamente alterado e que contribui de maneira direta para a formação prematura de placas ateromatosas e para a manutenção de um perfil lipídico desfavorável^{21, 29, 30, 34-36}.

Em relação à população geral, os pacientes espondilíticos, segundo *Sari et.al.*³⁶, apresentam um risco aumentado de 1,6-1,9 vezes no que diz respeito à mortalidade geral, sendo que a maior parte desse índice diz respeito às complicações relacionadas ao aparelho cardíaco e circulatório. Essa mortalidade aumentada nos pacientes portadores de EA não pode ser explicada de maneira completa apenas pelos fatores de risco tradicionais¹⁴ já comentados anteriormente, levando-se em conta que há participação intrínseca da positividade do HLA B-27 e da existência de inflamação crônica para justificar o desenvolvimento precoce de distúrbios da condução, infarto agudo do miocárdio (IAM), doença valvar aórtica e aterosclerose precoce^{28, 29, 37}.

Mantendo o mesmo raciocínio empregado para o grupo das EAP – em que se considera a existência de um contexto pró-inflamatório^{23, 25, 34, 38} favorecedor do processo aterosclerótico -, cabe ressaltar o grande número de trabalhos presentes na literatura científica que discorrem a respeito das alterações no perfil de lipoproteínas, principalmente quando se trata do LES e da AR^{21, 33, 39}.

Em um estudo²⁷ que analisou 223 pacientes portadores de marca-passo cardíaco para tratamento de bloqueio atrioventricular avançado, 13 (6%) deles possuíam o diagnóstico de EA, 15 (9%) possuíam o diagnóstico de Artrite Reativa (ART) e desses 28 pacientes portadores de EAP, 22 deles possuíam positividade para o HLA B-27.

Tomando por base todo esse contexto e, sendo a EA pertencente a esse grupo de doenças de acometimento sistêmico imuno-inflamatório, além do fato de que poucos estudos versam sobre as alterações do lipidograma na EA de maneira específica, é importante que se

busque determinar a relação entre a atividade da doença e um possível perfil lipídico alterado, uma vez que este garante maior chance do desenvolvimento dessas complicações cardiovasculares.

No que diz respeito à amostra observada nesse estudo, houve predominância do sexo masculino em ambos os grupos (62%), com uma relação de 1,63 homens para cada mulher estudada. Esse dado corrobora as informações relativas à epidemiologia da doença, demonstrando maior predileção de acometimento no sexo masculino ^{2, 3}. Além disso, outros fatores de risco clássicos para o desenvolvimento de DCV ¹⁸, como DM, HAS, tabagismo e história positiva de DCV na família, também foram distribuídos de maneira homogênea em ambos os grupos sem que houvesse diferença significativa entre essas informações (Tabela 1) nas duas amostras. Esse fato contribuiu para que realmente se tentasse encontrar diferenças reais no perfil de lipoproteínas desses indivíduos.

A idade dos participantes de cada grupo também foi similar, com valores médios em torno dos 43 anos e valor de $p=0,89$. Esse fato é de suma importância, pois reforça a epidemiologia da EA, que tem como característica o acometimento do paciente adulto jovem ^{1, 3-5}. Além disso, segundo o NCEP ¹⁴, a incidência de distúrbios cardiovasculares aumenta nos indivíduos com a idade, independentemente de sexo e raça ¹⁰. Ademais, idade pode ser considerada um fator de risco independente para homens com mais de 45 anos e para mulheres com mais de 55 anos ^{9, 14}.

Em relação ao presente estudo, observou-se que no tocante à presença de dislipidemia – uso de medicação hipolipemiante ou paciente que apresentava qualquer valor das variáveis do lipidograma alterado – não houve diferença estatisticamente significativa (Tabela 2) entre a prevalência desse distúrbio metabólico entre os portadores da EA e os pertencentes ao grupo controle, diferentemente do que afirma *Heeneman* ²⁹, que previu em estudos comparando esses mesmos grupos de pacientes, maior tendência a um perfil lipídico desfavorável nos portadores de EA, em que os valores de LDL-C – bem como os valores de HDL-C – encontram-se alterados em relação aos padrões de normalidade. Ainda segundo a autora, há notável relação entre o padrão de atividade inflamatória da EA e os níveis das lipoproteínas, sendo que quanto maior essa atividade, menores são os valores de HDL-C, resultando assim em uma relação Colesterol Total/ HDL aumentada e tipicamente encontrada nos estados pró-aterogênicos.

Outro dado relevante diz respeito às lipoproteínas de colesterol de alto peso molecular. Sabe-se que em estados inflamatórios agudos ou crônicos, o conteúdo e o papel metabólico dessas moléculas podem mudar drasticamente, passando a existir uma característica

aterogênica atribuída ao HDL-C: essa nova molécula passa a ser chamada de HDL-C pró-inflamatório ³⁸, a qual só pode ser dosada a partir de métodos indiretos. Além disso, vale destacar a existência de vários subtipos de HDL-C, os quais diferem entre si em relação à Apolipoproteína (APO) ligante (A ou B, que é sabidamente aterogênica ⁴⁰), conferindo maior ou menor fator de proteção para o desenvolvimento da aterosclerose ^{38, 41}.

*Sari et.al.*³⁶ publicaram em 2005 um estudo que analisou 54 pacientes portadores de EA e os comparou com um grupo controle em relação ao acometimento precoce do endotélio vascular (IMT e Índice de dilatação mediada por fluxo) e ao perfil de lipoproteínas. Encontrou resultado pouco expressivo no que diz respeito aos valores de IMT, os quais não se apresentaram estatisticamente diferentes entre os dois grupos. Além disso, não se percebeu diferença entre as variáveis CT, HDL-C, LDL-C nos dois grupos. Entretanto, houve maiores valores séricos dos TGL no grupo com EA, sem, todavia, que isso tenha revelado significância estatística também.

Entre os grupos estudados nesse trabalho não se encontrou diferença estatisticamente significativa quando da análise pontual de cada parâmetro que compõe o lipidograma. Inicialmente, os pacientes foram testados dentro de um grande grupo, em que estavam presentes tanto aqueles que usavam como aqueles que não usavam os hipolipemiantes orais. Percebeu-se que não houve diferença significativa entre os valores de CT, HDL-C, LDL-C e TGL no grupo com EA e no grupo dos indivíduos controles ($p = 0,6; 0,41; 0,46; 0,56$; respectivamente) (Tabela 2).

Outra análise realizada excluiu os pacientes que faziam uso dessa medicação hipolipemiante em ambos os grupos estudados. Dessa forma, buscou-se analisar o peso da terapia com esses medicamentos na determinação de um perfil lipoproteico favorável. Vale ressaltar que na amostra estudada, os pacientes com EA faziam uso de hipolipemiantes orais 2,6 vezes mais dos que os pacientes do grupo controle, com um valor de $p=0,03$. Novamente, percebeu-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores de CT, HDL-C, LDL-C e TGL no grupo de pacientes com EA e no grupo dos indivíduos controles e que faziam uso das estatinas ($p = 0,84; 0,46; 0,4; 0,81$; respectivamente) (Tabela 3).

Em um estudo citado por *Turesson et.al.* ¹⁹, pacientes com AR, dislipidêmicos e portadores de sinovite em atividade foram tratados ou com 40mg diárias de atorvastatina ou com medicação placebo. Após seis meses, verificou-se melhora substancial nos valores de PCR e VHS nos pacientes em uso da estatina, além de melhora clínica moderada, com redução dos sintomas articulares em 31% dos pacientes em uso do hipolipemiante oral contra 10% no grupo de pacientes que receberam o placebo ($p < 0,006$). Somado a isso, houve

redução nos valores de CT e LDL-C. Esses dados reforçam o importante papel das estatinas na alteração do perfil lipídico e demonstra a já conhecida participação na modulação do processo inflamatório, reduzindo a expressão do MHC II, reduzindo a liberação de citocinas a partir dos macrófagos e diminuindo a liberação das espécies reativas de oxigênio^{19, 42}.

Deve-se destacar no presente estudo o achado do uso mais expressivo de hipolipemiantes orais no grupo de pacientes com EA, evidenciando a presença mais importante de dislipidemia nesse grupo do que nos indivíduos do grupo controle, muito embora não tenha havido diferenças significativas nos valores médios dos componentes do perfil de lipoproteínas de ambos.

É interessante notar que, assim como evidenciou o estudo denominado *Jupiter*⁴², nos pacientes portadores de doenças com característica inflamatória sistêmica, por vezes a PCR elevada traduz de maneira mais específica a atividade de doença, sendo menos sensível ao processo inflamatório típico da aterosclerose. Soma-se a isso o fato de que as vias inflamatórias responsáveis pela cadeia de eventos envolvida na fisiopatologia da EA e na fisiopatologia da aterosclerose são diferentes. O desfecho não tão satisfatório no lipidograma dos pacientes acometidos por doenças inflamatórias sistêmicas deve ser considerado quando da análise dos dados^{19, 42, 43} comparativos à população geral.

*Mathieu et.al.*⁴⁴, em 2006, publicaram um estudo que procurou analisar 60 pacientes portadores da EA quanto ao risco aumentado do desenvolvimento de complicações cardiovasculares e aterogênese precoce através da determinação do perfil de lipídico e inflamatório, comparando-os com um grupo controle. Nas duas amostras, fatores de risco clássicos para as DCV (DM, HAS, tabagismo e história familiar positiva de DCV) estavam pareadas, não havendo diferença significativa entre esses grupos estudados. Os pacientes portadores da EA apresentaram maiores valores da PCR do que os indivíduos do grupo controle ($p < 0,001$), além de menores valores de HDL-C e valores aumentados de CT. Não houve, entretanto, diferença estatisticamente significativa em relação a essas variáveis nos dois grupos, mesmo levando-se em consideração o perfil inflamatório aumentado (traduzido pelos valores de PCR) nos pacientes com EA.

No presente estudo, avaliou-se também a relação entre os valores de PCR entre os pacientes com EA e as variáveis dos seus lipidogramas, na tentativa de demonstrar maior tendência a um perfil lipídico desfavorável naqueles pacientes que apresentavam maior atividade inflamatória sistêmica. Não houve, entretanto, diferença significativa entre os valores das variáveis estudadas (CT, HDL-C, LDL-C e TGL) entre os pacientes que apresentavam valores de PCR superiores a 3mg/dl e pacientes que possuíam esses valores

normais ($p= 0,3; 0,06; 0,6; 0,2$; respectivamente) (Tabela 5). Vale ressaltar que os valores médios do HDL-C foram superiores nos pacientes com valores de PCR aumentados. Esses valores, todavia, não demonstraram significância estatística ($p= 0,06$).

*Van Halm et.al.*³⁰ analisaram 45 pacientes com EA quanto ao seu perfil lipídico e inflamatório, encontrando associação positiva entre aumento da atividade inflamatória da EA e queda nos valores de CT e HDL-C. Entretanto, o ponto principal desse estudo foi determinar que a queda nos valores do HDL-C chega a ser duas vezes maior do que queda nos níveis do CT. Isso acaba gerando uma relação CT/HDL-C desfavorável, com maior tendência ao aparecimento de fenômenos aterogênicos^{19, 38}.

*Rosval et.al.*²⁵, em um estudo publicado em 2008, analisou os níveis das principais proteínas de fase inflamatória aguda (PCR e fibrinogênio) para prever eventos cardiovasculares. O marcador inflamatório PCR esteve relacionado com a presença de aterosclerose e de aumentar em duas vezes o risco de distúrbios do aparelho cardiovascular quando encontrado em valores superiores a 3mg/dl. *Rizzo et.al.*²⁴, em 2009, estudou pacientes portadores de HAS e concluiu que essas proteínas de fase inflamatória aumentadas são responsáveis por maior prevalência de doenças cardíacas e cerebrovasculares, além de acelerar o processo de instalação da aterosclerose.

*Peters et.al.*¹⁸, em outro estudo que comparou pacientes espondilíticos e pacientes de um grupo controle, também pareados segundo fatores de risco para DCV, encontrou um perfil de lipoproteínas em que predominaram valores reduzidos do HDL-C, bem como, em algumas situações, valores também menores de CT. Esses resultados, que vão de encontro à característica inflamatória sistêmica da EA, necessitam de maior investigação.

Ainda relacionado ao estudo do perfil de lipoproteínas dos pacientes portadores da EA, verificou-se que houve a presença de dislipidemia em 59,5% do universo estudado. Consideraram-se os critérios adotados pelo NCEP¹⁴ para o diagnóstico da dislipidemia, bem como o uso contínuo prévio de medicação hipolipemiante. Quando comparado com o grupo controle, não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,82$) (Tabela 4) entre o número absoluto de pacientes acometidos por esse distúrbio metabólico. Entretanto, deve-se analisar que em relação à população geral, assim como evidencia a IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose (2007)⁹, há maior prevalência de dislipidemia no grupo de pacientes portadores de EA, mesmo levando-se em consideração que estes se encontram sob acompanhamento ambulatorial rigoroso e sob tratamento farmacológico adequado.

*Pereira et.al*⁴⁵ publicaram um estudo em janeiro de 2009 que procurou evidenciar a presença da síndrome metabólica nos pacientes portadores da EA. Dentre os critérios usados para classificar o paciente como portador dessa síndrome, encontra-se o perfil lipídico alterado. Dos 24 pacientes estudados, 45,8% apresentavam esses critérios positivos, contra apenas 10,5% dos indivíduos pertencentes ao grupo controle e que não possuíam critérios diagnósticos para a EA^{2,3}.

Frente ao que foi exposto e discutido no presente estudo, pode-se inferir que o controle do perfil lipídico dos pacientes portadores de EA, bem como os seus valores de atividade inflamatória sistêmica, devem ser analisados com maior frequência, visto que a intervenção precoce, com melhora dos parâmetros laboratoriais dessas variáveis, está relacionada com redução no risco para o desenvolvimento de DCV, destacando-se a instalação precoce da aterosclerose. Entretanto, percebeu-se que há divergências em relação aos resultados encontrados nos diversos estudos da literatura mundial no que diz respeito aos valores médios e absolutos das lipoproteínas esperados nesses pacientes. Novos estudos, com um maior número de pacientes e por um tempo maior de segmento devem ser empreendidos para preencher essa lacuna no que diz respeito a essa particularidade da fisiopatologia da EA. Dessa forma, será possível no futuro garantir redução no risco para DCV nesses pacientes portadores de inflamação sistêmica.

6. CONCLUSÕES

Diante dos resultados encontrados, conclui-se que:

1. Em geral, os pacientes portadores da EA não apresentaram alterações desfavoráveis no perfil de lipoproteínas quando comparados ao grupo controle.
2. Não houve diferença significativa no percentual de dislipidêmicos entre o grupo de pacientes com EA e o grupo controle.
3. A prevalência de dislipidemia no grupo de pacientes com EA foi superior ao esperado na população geral.
4. Não houve piora do perfil de lipoproteínas nos pacientes com EA e que apresentavam valores aumentados de PCR quando comparados com os pacientes portadores de EA que apresentavam valores normais de PCR.
5. Os valores médios do HDL-C foram maiores nos pacientes que apresentavam PCR aumentada em relação aos pacientes que apresentavam esses valores normais ($p=0,06$).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shaikh, S. A.: Ankylosing spondylitis: recent breakthroughs in diagnosis and treatment. *J Can Chiropr Assoc*, **51**: 249, 2007
2. Sampaio-Barros, P. A., VF; Bonfiglioli, R; Campos, WR: Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias: Espondilite Anquilosante e Artrite Psoriásica Diagnóstico e Tratamento – Primeira Revisão. *Rev Bras Reumatol*, **47**: 233, 2007
3. Braun, J., Sieper, J.: Ankylosing spondylitis. *Lancet*, **369**: 1379, 2007
4. Dakwar, E., Reddy, J., Vale, F. L. et al.: A review of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Neurosurg Focus*, **24**: E2, 2008
5. Vegvari, A., Szabo, Z., Szanto, S. et al.: The genetic background of ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*, **76**: 623, 2009
6. Brown, M. A.: Breakthroughs in genetic studies of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*, **47**: 132, 2008
7. Pradeep, D. J., Keat, A., Gaffney, K.: Predicting outcome in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*, **47**: 942, 2008
8. McVeigh, C. M., Cairns, A. P.: Diagnosis and management of ankylosing spondylitis. *BMJ*, **333**: 581, 2006
9. Sposito, A. C., Caramelli, B., Fonseca, F. A. H. et al.: IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, **88**: 2, 2007
10. Lahoz, C., Mostaza, J. M.: [Atherosclerosis as a systemic disease]. *Rev Esp Cardiol*, **60**: 184, 2007
11. IA, P.: Aterosclerose na Artrite Reumatóide e sua Associação com Auto-Imunidade Humoral. In: Faculdade de Medicina. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2006
12. Falk, E.: Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, **47**: C7, 2006
13. Doria, A., Sherer, Y., Meroni, P. L. et al.: Inflammation and accelerated atherosclerosis: basic mechanisms. *Rheum Dis Clin North Am*, **31**: 355, 2005
14. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, **285**: 2486, 2001
15. Glass, C. K., Witztum, J. L.: Atherosclerosis. the road ahead. *Cell*, **104**: 503, 2001

16. Willerson, J. T., Ridker, P. M.: Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*, **109**: II2, 2004
17. Hahn, B. H., Grossman, J., Chen, W. et al.: The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia. *J Autoimmun*, **28**: 69, 2007
18. Peters, M. J., van der Horst-Bruinsma, I. E., Dijkmans, B. A. et al.: Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, **34**: 585, 2004
19. Turesson, C., Jacobsson, L. T., Matteson, E. L.: Cardiovascular co-morbidity in rheumatic diseases. *Vasc Health Risk Manag*, **4**: 605, 2008
20. Bergmark C, W. R., de Faire U, et al.: Patients with early onset of peripheral vascular disease have high levels of autoantibodies against oxidized low-density lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **15**: 441, 1995
21. Shoenfeld, Y., Gerli, R., Doria, A. et al.: Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation*, **112**: 3337, 2005
22. Szekanecz, Z., Koch, A. E.: Vascular involvement in rheumatic diseases: 'vascular rheumatology'. *Arthritis Res Ther*, **10**: 224, 2008
23. Dhingra, R., Gona, P., Nam, B. H. et al.: C-reactive protein, inflammatory conditions, and cardiovascular disease risk. *Am J Med*, **120**: 1054, 2007
24. Rizzo, M., Corrado, E., Coppola, G. et al.: The predictive role of C-reactive protein in patients with hypertension and subclinical atherosclerosis. *Intern Med J*, **39**: 539, 2009
25. Rosvall, M., Engstrom, G., Berglund, G. et al.: C-reactive protein, established risk factors and social inequalities in cardiovascular disease - the significance of absolute versus relative measures of disease. *BMC Public Health*, **8**: 189, 2008
26. McCarey, D., Sturrock, R. D.: Comparison of cardiovascular risk in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, **27**: S124, 2009
27. Vinsonneau, U., Brondex, A., Mansourati, J. et al.: Cardiovascular disease in patients with spondyloarthropathies. *Joint Bone Spine*, **75**: 18, 2008
28. Roman, M. J., Salmon, J. E.: Cardiovascular manifestations of rheumatologic diseases. *Circulation*, **116**: 2346, 2007
29. Heeneman, S., Daemen, M. J.: Cardiovascular risks in spondyloarthritides. *Curr Opin Rheumatol*, **19**: 358, 2007
30. van Halm, V. P., van Denderen, J. C., Peters, M. J. et al.: Increased disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, **65**: 1473, 2006

31. Sidiropoulos, P. I., Karvounaris, S. A., Boumpas, D. T.: Metabolic syndrome in rheumatic diseases: epidemiology, pathophysiology, and clinical implications. *Arthritis Res Ther*, **10**: 207, 2008
32. Gabriel, S. E., Michaud, K.: Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*, **11**: 229, 2009
33. Zeller, C. B., Appenzeller, S.: Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: the role of traditional and lupus related risk factors. *Curr Cardiol Rev*, **4**: 116, 2008
34. Full, L. E., Ruisanchez, C., Monaco, C.: The inextricable link between atherosclerosis and prototypical inflammatory diseases rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*, **11**: 217, 2009
35. Westerweel, P. E., Luyten, R. K., Koomans, H. A. et al.: Premature atherosclerotic cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, **56**: 1384, 2007
36. Sari, I., Okan, T., Akar, S. et al.: Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*, **45**: 283, 2006
37. Divecha, H., Sattar, N., Rumley, A. et al.: Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison with non-inflammatory control subjects: relevance of systemic inflammation. *Clin Sci (Lond)*, **109**: 171, 2005
38. Hahn, B. H., Grossman, J., Ansell, B. J. et al.: Altered lipoprotein metabolism in chronic inflammatory states: proinflammatory high-density lipoprotein and accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, **10**: 213, 2008
39. Svenungsson, E., Jensen-Urstad, K., Heimbürger, M. et al.: Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation*, **104**: 1887, 2001
40. van Eijk, I. C., de Vries, M. K., Levels, J. H. et al.: Improvement of lipid profile is accompanied by atheroprotective alterations in high-density lipoprotein composition upon tumor necrosis factor blockade: a prospective cohort study in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, **60**: 1324, 2009
41. Nurmohamed, M. T.: Atherogenic lipid profiles and its management in patients with rheumatoid arthritis. *Vasc Health Risk Manag*, **3**: 845, 2007
42. Ward, M. M.: The JUPITER study: statins for the primary prevention of cardiovascular events in patients with inflammatory rheumatic diseases? *F1000 Med Reports*, **1**: M135, 2009
43. Peters, M. J., Symmons, D. P., McCarey, D. et al.: EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*, **69**: 325, 2010

44. Mathieu, S., Joly, H., Baron, G. et al.: Trend towards increased arterial stiffness or intima-media thickness in ankylosing spondylitis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Rheumatology (Oxford)*, 2008
45. Pereira, R. M., de Carvalho, J. F., Bonfa, E.: Metabolic syndrome in rheumatological diseases. *Autoimmun Rev*, **8**: 415, 2009

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 17 de Novembro de 2005.

ANEXO I

Critérios de *Nova Iorque* modificados para o diagnóstico da Espondilite Anquilosante ¹⁻

³:

1- Critérios Clínicos <ul style="list-style-type: none">a) Dor lombar com mais de 3 meses de duração que melhora com o exercício e não é aliviada com o repouso;b) Limitação da coluna lombar nos planos frontal e sagital;c) Expansibilidade torácica diminuída – corrigida para a idade e sexo.
2- Critérios Radiológicos <ul style="list-style-type: none">a) Sacroiliíte bilateral, graus* 2, 3 ou 4;b) Sacroiliíte unilateral, graus 3 ou 4.

* O grau 0 (zero) representa o padrão normal da radiografia das articulações sacroilíacas. O grau 1 aparenta alterações suspeitas. O grau 2 demonstra pequenas alterações. O grau 3 traduz alterações moderadas. O grau 4 caracteriza a anquilose da articulação.

Confirmação diagnóstica: presença de **1 (um) Critério Clínico** e **1 (um) Critério Radiológico**.

ANEXO II

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO POLYDORO ERNANI DE SÃO THIAGO

Pesquisadores: Ivânio Alves Pereira, médico Reumatologista assistente do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário da UFSC. Renato Mattar Valente e Gustavo Knihls Zierke, acadêmicos de medicina da Universidade Federal de Santa Catarina.

Título: Análise do perfil de Lipoproteínas nos Pacientes com Espondilite Anquilosante

Eu, _____, confirmo que o pesquisador me informou sobre o conteúdo deste estudo. Pude compreender que:

O estudo baseia-se na pesquisa de dados obtidos na entrevista, no exame de sangue e no exame por ultra-som de artérias carótidas. Serão avaliados dois grupos, um com indivíduos portadores de Espondilite Anquilosante e outro com indivíduos sem a doença, que servirá como referência para comparar as alterações nos exames.

O objetivo deste estudo é analisar, através dos dados obtidos na entrevista e nos exames, se os pacientes com Espondilite Anquilosante, uma doença reumatológica, têm maior risco do que a população geral de desenvolver aterosclerose, doença que leva à formação de placas de gordura nas artérias, e que ocorre com maior frequência em outras doenças reumatológicas, como Lúpus Eritematoso Sistêmico e Artrite Reumatóide.

Os resultados desta pesquisa poderão ajudar os médicos a entender melhor a associação entre aterosclerose e Espondilite Anquilosante, permitindo que os médicos reconheçam e tratem a aterosclerose em seu início nestes pacientes, evitando dessa forma suas complicações, como infarto agudo do miocárdio (infarto do coração) e acidente vascular cerebral (derrame).

Minha participação é voluntária e não é de forma alguma uma condição para que eu continue a receber atendimento médico neste hospital. Por ser voluntária e sem interesse financeiro, eu não terei direito a remuneração para participar na pesquisa.

Se eu aceitar participar deste estudo, serei examinado pelos médicos do ambulatório de reumatologia do Hospital Universitário, e me submeterei à realização de uma coleta simples de sangue, e a exame por ultra-som de artérias carótidas, feito com o paciente deitado, aplicando-se pequena quantidade de gel em seu pescoço, onde o médico encostará o aparelho, sem risco de dor ou prejuízo à saúde. Não sofrerei riscos neste estudo, pois não tomarei remédio e farei apenas exames seguros e habitualmente realizados no hospital.

Todas as informações registradas neste estudo serão consideradas confidenciais e usadas somente na pesquisa. Minha identidade será mantida em sigilo.

Caso eu tenha alguma dúvida ou queira me retirar da pesquisa, posso telefonar para o pesquisador doutor Ivânio Alves Pereira pelo telefone (48) 3222-3263.

Após ter lido e/ou recebido esclarecimento verbal (através da leitura total deste termo de consentimento livre), aceito participar deste projeto de pesquisa.

Participante: _____

Testemunha: _____

Data: _____

ANEXO III

PROTOCOLO DE PESQUISA

Análise do perfil de Lipoproteínas nos pacientes com Espondilite Anquilosante

Data do preenchimento/USG:_____ Data dos exames:_____

Responsável pelo preenchimento:_____

Nome do paciente:_____

Registro no prontuário do HU:_____

E-Mail:_____

Telefone:_____

Idade:_____ Sexo:_____ Cor:_____

Tempo de diagnóstico: _____ Tempo de doença:_____

TRATAMENTO:

Corticóide

Tempo de tratamento: _____

Dose atual: _____

AINH

Medicamento: _____

Tempo de tratamento: _____

Dose atual: _____

Sulfassalazina

Tempo de tratamento: _____

Dose atual: _____

Metotrexate

Tempo de tratamento _____

Dose atual: _____

Anti-TNF

Medicamento: _____

Tempo de tratamento: _____

Dose atual: _____

Estatina

Tempo de tratamento _____

Dose atual: _____

Medicamentos para DM

Medicamento _____

Tempo de tratamento _____

Dose atual _____

Medicamentos para HAS

Medicamento _____

Tempo de tratamento _____

Dose atual _____

ANTROPOMETRIA:

Altura: _____ cm

Peso: _____ kg

IMC: _____ kg/m²

Circunferência Abdominal: _____ cm

PA DURANTE CONSULTA: _____

DIAGNÓSTICO DE DM2:

Sim _____ Não _____

DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA:

Sim _____ Não _____

HISTÓRIA FAMILIAR DE EVENTO CARDIOVASCULAR OU CEREbroVASCULAR:

Sim _____ Não _____

TABAGISMO ATUALMENTE:

Sim _____ Não _____

TABAGISMO NOS ÚLTIMOS 5 ANOS:

Sim _____ Não _____

PERFIL LIPÍDICO:

Colesterol Total: _____ mg/dl

HDL-C: _____ mg/dl

LDL-C: _____ mg/dl

Triglicérides: _____ mg/dl

Relação CT/HDL: _____

GLICEMIA DE JEJUM: _____

MARCADORES INFLAMATÓRIOS:

PCR: _____

VHS: _____

HEMOGRAMA: Hb: _____ Ht: _____ Plaquetas: _____

ULTRA-SOM DE ARTÉRIAS CARÓTIDAS:

Presença de placa de aterosclerose: Sim _____ Não _____

Espessura média do complexo íntimo-medial: _____ mm

ANEXO IV

***Adult Treatmentt Panel III* – Classificação do colesterol de lipoproteínas de baixo peso molecular, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alto peso molecular e triglicerídeos.**

Valores dos Lipídeos	Classificação
LDL-C (mg/dl) <100 100 – 129 130 – 159 160 – 189 >189	 Ótimo Próximo ao Ótimo Limítrofe Alto Muito Alto
Colesterol Total (mg/dl) <200 200-239 >239	 Desejável Limítrofe Alto
HDL-C (mg/dl) <40 >59	 Baixo Alto
Triglicerídeos (mg/dl) <150 150 – 199 200 – 499 >500	 Normal Limítrofe Alto Muito Alto

APÊNDICE I

Ficha de Avaliação

A avaliação dos trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina obedecerá aos seguintes critérios:

1º. Análise quanto à forma (O TCC deve ser elaborado pelas Normas do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina);

2º. Quanto ao conteúdo;

3º. Apresentação oral;

4º. Material didático utilizado na apresentação;

5º. Tempo de apresentação:

- 15 minutos para o aluno;
- 05 minutos para cada membro da Banca;
- 05 minutos para réplica

DEPARTAMENTO DE: _____

ALUNO: _____

PROFESSOR: _____

NOTA

1. FORMA: _____

2. CONTEÚDO: _____

3. APRESENTAÇÃO ORAL: _____

4. MATERIAL DIDÁTICO UTILIZADO: _____

MÉDIA: _____ (_____)

Assinatura: _____